

Specifikke bronkiale og nasale provokationer for erhvervsallergener

David Sherson^{1,3}, Jesper Bælum^{1,4}, Claus Rikard Johnsen⁵, Vivi Schlünssen^{6,7}, Harald William Meyer⁸, Ellen Bøtker Pedersen⁸, Holger Mosbech⁵, Jakob Bønnelykke⁷, Lars P.A. Brandt^{1,4} & Hanne Madsen²

STATUSARTIKEL

- 1) Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Odense Universitetshospital
- 2) Lungemedicinsk Afdeling J, Odense Universitetshospital
- 3) Afdeling for Klinisk Forskning, Syddansk Universitet, Odense
- 4) Institut for Klinisk Forskning, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, Odense
- 5) Dermatologisk Afdeling, Gentofte Hospital
- 6) Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø
- 7) Sektion for Miljø, Arbejde og Sundhed, Dansk Ramazzini Center, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
- 8) Afdeling for Arbejds- og Miljømedicin, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2016;178:V01160046

Astma og allergisk rinokonjunktivitis (RC) forekommer hos ca. 20% af danskerne. Over 400 stoffer forårsager arbejdsbetinget astma [1]; af dem er mange identificeret med hjælp af specifikke bronkiale provokationer (SBP). Højmolekylære allergener kan identificeres med specifikke immunglobulin (Ig)E eller hudprøvetest (SPT) [2, 3]. Påvisning af specifik (immunologisk) sensibilisering over for lavmolekylære stoffer, som anvendes i lak, maling, lim, isoleringsskum m.m., er mere vanskelig. Specifik IgE eller foretaget SPT findes sjældent. Her kan man overveje en specifik provokation for at afklare årsagen til lidelsen (**Figur 1**). Veludført *peak flow*-monitorering kan hjælpe, men den er ikke specifik [5].

Formålet med SBP eller nasalprovokation (SNP) er at finde den specifikke årsag til arbejdsbetinget astma og RC. SBP er kompliceret, tidskrævende og skal planlægges individuelt. Det tilbydes derfor kun få steder. En arbejdsgruppe under

Det Europæiske Lungeselskab har samlet erfaringer fra de største internationale centre [4, 6, 7]. I denne artikel præsenteres specifik provokation, som nu kan udføres i Danmark.

GENERELLE FORHOLD

Patienten skal eksponeres for det mistænkte stof og placebo i en situation, der simulerer udsættelsen på arbejdspladsen (**Figur 2**) [8, 9]. Herved ser man, hvilket

produkt som er årsagen, men ikke de enkelte komponenter i det. Patienten kan supplerende udsættes for enkeltkomponenter over flere sessioner. Provokationskammeret bygges af materialer, som ikke absorberer kemiske stoffer, og ventilationen skal være kontrolbar med ren, filtreret luft. Astma- og anafylaksiberedskab skal være til stede, og astmapatienter skal observeres i 8-10 timer, men indlægges ofte, da en forsinket astma-reaktion kan forekomme.

Indikationer

- 1) Identifikation af årsagen til arbejdsbetinget astma eller RC.
- 2) Identifikation af nye årsager til arbejdsbetinget astma eller RC.
- 3) Forskning i mekanismer ved arbejdsbetinget astma eller RC.

Kontraindikationer

- 1) Svær luftvejsobstruktion, udånding i løbet af første sekund af en forceret udånding (FEV1) < 60-70% af forventet [4].
- 2) Nydiagnosticeret eller ustabil hjertekar-sygdom, ukontrolleret epilepsi eller graviditet.
- 3) Luftvejsinfektion inden for de seneste fire uger.
- 4) Patienten kan ikke udføre acceptable lungefunktionsmålinger.

FORBEREDELSE

Resultatet er mere sikkert, hvis der pauseres med fast astmamedicin. Astmaen skal dog være stabil uden spontane variationer med minimumbehandling [4, 10, 11]. Symptommønstre i forbindelse med arbejde kortlægges, gerne med *peak flow*-måling. Ved en grundig arbejdsanamnese identificeres potentielle årsager [12-14]. Inhalationsallergi udredes med SPT eller specifik IgE. Materialer fra arbejdsmiljøet kan undersøges ved hjælp af Histamine Release Test [2, 15-17] eller basofil aktiveringstest [18]. Astmadiagnosen bør bekræftes med en uspecifik provokationstest (metakolin, mannitol og anstrengelse). For at akklimatiseres skal patienten før den specifikke provokation sidde 30 min. i kammeret.

KONTROLDAG

En kontrol (placebo)-provokation udføres på en særskilt dag for at udelukke en irritativ reaktion. Provokationen udføres om muligt dobbeltblindet [4].

FAKTABOKS

Anvendelse af specifik bronkial provokation

- ▶ Sikkerhedsforanstaltninger og kontraindikationer skal strikt følges for at minimere svære og livstruende reaktioner.
- ▶ Udsættelsen skal monitoreres med regelmæssig måling af responsparametre.
- ▶ Kontrol (placebo)-udsættelsen udføres på en separat dag.
- ▶ Ændringer i udånding i løbet af første sekund af en forceret udånding er det primære responsparameter.
- ▶ Identificering af årsagen til arbejdsbetinget astma og rinokonjunktivitis er grundlag for optimal behandling, rådgivning og forebyggelse.

EKSPONERINGSMETODER

Patientens arbejdsproces genskabes i provokationskammeret [19], hvor man forsøger at skabe koncentrationer, der svarer til eksponeringen på patientens arbejdsplads. Hvis processen ikke kan genskabes, kan materialet hældes frem og tilbage mellem to bakker, eller man kan bruge forstøversystemer [4, 20].

FORTOLKNING AF RESPONS

Primær astmarespons

En positiv test tolkes som et fald i FEV1 \geq 15%. *Peak flow*-fald \geq 20% regnes almindeligvis også som en positiv reaktion på testen [4].

Sekundær astmarespons

Andre reaktioner tyder på en positiv reaktion, uden dog at kunne stå alene: en stigning i luftvejsmodstanden på \geq 100%, ændringer i bronkial hyperreaktivitet $>$ 50%, øgning i eosinofile granulocyt-koncentration i sputum $>$ 3% eller $>$ 30-40% stigning i ekshaleret nitrogenoxid [4].

Nasal respons

Ændringer i næse- og øjensymptomer evalueres ved RC-spørgeskemaer [21-23]. Ændringer i det nasale volumen måles ved hjælp af *peak* nasal inspiratorisk flow, rinomanometri eller akustisk rinometri [22, 24-26]. Der findes ikke internationalt godkendte kriterier for en positiv nasal provokation, men på de tre centre har man valgt mindst 30% fald i den nasale volumen plus en stigning på fem point eller mere i RC-spørgeskemaet [21].

BEGRÆNSNINGER

Falsk negative resultater kan forekomme, hvis koncentration eller eksponeringsform (støv, aerosol, gas eller temperatur) er utilstrækkelig eller for lav, eller der vælges et forkert materiale. Desuden kan lange perioder uden udsættelse svække responset, som yderligere kan være dæmpet af fortsat astmabehandling.

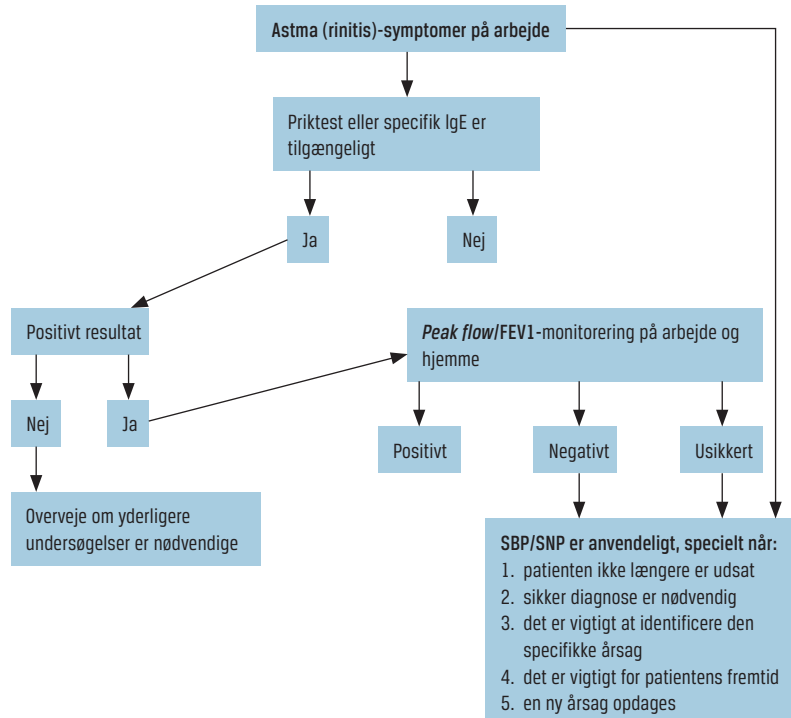
Falsk positive resultater kan forårsages af en irriterende reaktion. Provokationer med kontrollerede udsættelser, hvor niveauet monitoreres løbende, kan reducere denne risiko [20]. Risikoen for en falsk positiv reaktion fra irritation er større ved en akut end ved en forsinket astmareaktion. Endelig kan svær eller underbehandlet astma give tilfældige udsving, som kan mistolkes som et positivt respons.

KOMPLIKATIONER OG ULEMPER

Et kraftigt, akut astmaanfald er sjældent, men ses ved provokationer. Hos ca. 5% af patienterne kan der være feber og influenzalignende symptomer, mest i forbindelse med lavmolekylære stoffer [27]. Anafylaktiske reaktioner ses sjældent ved velkontrollerede provokationer.

FIGUR 1

Flow chart for specifik bronkial og nasal provokation. Adapteret fra [4].



FEV1 = volumen af 1. sekund af en forceret udånding; Ig = immunglobulin; SBP = specifikke bronkiale provokationer; SNP = specifikke nasale provokationer.

FIGUR 2



Specifik nasalprovokation hos en planteservicearbejder med arbejdsrelateret rinitis ved håndtering af *Hoya compacta*.

KONKLUSION

SBP og SNP er guldstandarden for diagnosticering af arbejdsbetinget astma og RC. De er ressourcekrævende

og tilbydes kun få steder. SBP og SNP er indiceret, når det er vigtigt at finde årsagen, herunder påvisning af nye allergener. Kendskab til ætiologi giver mulighed for korrekt behandling, optimal rådgivning og forebyggelse. Sundhedsstyrelsen har nu klassificeret SBP og SNP som højtspecialiserede funktioner, som udføres på Aarhus Universitet, Gentofte Hospital og Odense Universitetshospital.

SUMMARY

David Sherson, Jesper Bælum, Claus Rikard Johnsen, Vivi Schlünssen, Harald William Meyer, Ellen Bøtker Pedersen, Holger Mosebech, Jakob Bønnelykke & Lars Brandt & Hanne Madsen:

Specific bronchial and nasal provocations with work-related allergens

Ugeskr Læger 2016;178:V01160046

Specific inhalation challenge (SIC) is the golden standard for identifying specific causes of work-related asthma and rhinoconjunctivitis. Few centres offer SIC as it requires experience, resources and acute treatment facilities. Prior to SIC treatment should be carefully reduced. A control challenge is performed on a separate day. Many new asthma causes have been identified with SIC. SIC provides the basis for optimal treatment and advice.

KORRESPONDANCE: David Sherson. E-mail: david.sherson@rsyd.dk

ANTAGET: 2. marts 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 11. april 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Cartier A. New causes of immunologic occupational asthma, 2012-2014. *Curr Opin Allerg Clin Immunol* 2015;15:117-23.
2. Oehling A. Clinical value of in vitro diagnostic in asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1986;14:329-36.
3. van Kampen V, de Blay F, Folletti I et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy* 2013;68:580-4.
4. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J* 2014;43:1573-87.
5. Sherson D, Andersen B, Hansen I et al. Occupational asthma due to freeze-dried raspberry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:660-3.
6. Suojalehto H, Cullinan P. Specific inhalation challenge tests for occupational asthma in Europe: a survey. *Eur Respir Rev* 2014;23:266-70.
7. Suuronen K, Suojalehto H, Cullinan P. Handbook of procedures for specific inhalation challenge testing in the diagnosis of occupational asthma ERS, 2013. http://erj.ersjournals.com/content/erj/suppl/2014/03/07/09031936.00180313.DC1/Final_Handbook.pdf (10. nov 2015).
8. Schmidt J, Dahl S, Sherson DL. Allergisk rinokonjunktivitis pga. erhvervsmaessig udsættelse for ingefær. *Ugeskr Læger* 2015;177:V12140723.
9. Authried G, Al-Asadi H, Møller U et al. Astmatisk senreaktion efter kontakt med epoxy. *Ugeskr Læger* 2013;175:2643-4.
10. Melillo G, Bonini S, Cocco G et al. EAACI provocation tests with allergens. *Allergy* 1997;52(suppl 35):1-35.
11. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
12. Seed M, Agius R. Further validation of computer-based prediction of chemical asthma hazard. *Occupat Med (Lond)* 2010;60:115-20.
13. Jarvis J, Seed MJ, Stocks SJ et al. A refined QSAR model for prediction of chemical asthma hazard. *Occupat Med (Lond)* 2015;65:659-66.
14. Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *J Occup Med Toxicol (Lond)* 2013;8:15.
15. Jensen C, Norn S, Stahl Skov P et al. Bacterial histamine release by immunological and non-immunological lectin-mediated reactions. *Allergy* 1984;39:371-7.

16. Ostergaard PA, Ebbesen F, Nolte H et al. Basophil histamine release in the diagnosis of house dust mite and dander allergy of asthmatic children. *Allergy* 1990;45:231-5.
17. Cantani A, Micera M. The prick by prick test is safe and reliable in 58 children with atopic dermatitis and food allergy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:115-20.
18. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015;70:1393-405.
19. Pepys J, Hutchcroft BJ. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:829-59.
20. Caron S, Boileau JC, Malo JL et al. New methodology for specific inhalation challenges with occupational agents. *Respir Res* 2010;11:72.
21. Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy* 1988;18:29-37.
22. Scadding G, Hellings P, Alobid I et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Translat Allergy* 2011;1:2.
23. Hellings PW, Scadding G, Alobid I et al. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* 2012;50:339-52.
24. Ottaviano G, Fokkens W. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy* 2016;71:162-74.
25. Ottaviano G, Scadding GK, Scarpa B et al. Unilateral peak nasal inspiratory flow, normal values in adult population. *Rhinology* 2012;50:386-92.
26. Carraro S, Cutrone C, Cardarelli C et al. Clinical application of nasal nitric oxide measurement. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(suppl 1):50-2.
27. Lemiere C, Gautrin D, Trudeau C et al. Fever and leucocytosis accompanying asthmatic reactions due to occupational agents: frequency and associated factors. *Eur Respir J* 1996;9:517-23.